v. 23 (23/08/2017 00:58)

Essais cliniques

Q 367

Phase d'expérimentation. Essai randomisé. Loi de protection.

Principes méthodologiques

- ***Etapes de développement d'une nouvelle molécule***
  - **Etape préclinique : phase d'expérimentation en laboratoire, in vitro et in vivo, chez l'animal**
  - **Etape clinique**
    - **Phase I**
      - Petit nombre de volontaires sains[Q], étude de tolérance en fonction de la dose
      - Phase des premières études pharmacocinétiques du produit
    - **Phase II**
      - Nombre limité[Q] de malades : étude de l'efficacité
      - Détermination des posologies optimales pour la phase III
      - Etude des interactions médicamenteuses, observations des effets indésirables
    - **Phase III**
      - Essais comparatifs en double aveugle
      - Grand nombre de malades (centaine, millier)
      - Avis de la commission d'AMM sollicité
    - **Phase IV**
      - après commercialisation (AMM[Q])
      - déceler les effets indésirables rares (pharmacovigilance[Q])

- ***Trépied méthodologique***
  - Comparaison avec groupe témoin ayant reçu un placebo[Q] ou[Q] un traitement de référence[Q] : essai contrôlé[Q]
  - But de l'essai : prouver l'efficacité du produit => épidémiologie évaluative[Q]
  - **Signification des résultats observés :** Si pas de différence observée
    - Soit pas de différence entre les ttt[Q] (même efficacité ?)
    - Soit essai pas assez puissant[Q] pour mettre une différence en évidence (puissance de l'essai = $1 - \beta$, β = risque de 2ème espèce[Q])
  - **Effectif à inclure** dépend de α[Q], puissance[Q], critère de jugement[Q] et sa variabilité[D] dans la pop et de la différence espérée[Q] qui dépend de efficacité du ttt de réf[Q] et efficacité escomptée du ttt à évaluer[Q]
  - Problème de fluctuation d'échantillonage
  - **Test statistique** : seuil (p) de significativité ($p < 0,05$) = risque que la différence observée soit due au hasard[Q]
  - **Causalité**: différence observée imputable au traitement ?
  - **Tirage au sort**[Q+++] (randomisation) pour constituer des groupes comparables[Q] (ce qui différencie les essais cliniques des études épidémio analytiques[Q+++])
  - **Tout sujet AVANT[Q] tirage au sort doit pouvoir recevoir l'un ou l'autre des ttt[Q] (clause d'ambivalence)**[Q]
  - **Procédure à l'aveugle ou en insu** pour maintenir la comparabilité des groupes **en simple aveugle**[Q+++] (malade ne sait pas s'il prend le ttt ou le placebo/ttt de réf => écarte subjectivité du patient[Q+++]) ou en d**ouble aveugle**[Q+++++] (malade et médecin ne savent pas si prend/prescrit le ttt à évaluer ou le placebo/ttt ref)

Aspect éthique de l'évaluation des thérapeutiques

- **6 conditions pour que l'essai soit éthiquement acceptable**
  - **1 :** Obligation de prérequis : expérimentation préalable chez l'animal
  - **2 :** Méthodologie du projet
  - **3 :** Bilan prévisionnel risques/avantages
  - **4 :** Soumission du projet à un Comité Consultatif de Protection des Personnes dans la Recherche Biomédicale (CCPPRB)
  - **5 :** Obtention du consentement libre et éclairé de chaque patient
  - **6 :** Avis favorable d'un comité indépendant

Aspects juridiques

Les essais thérapeutiques doivent être effectués selon la loi Huriet-Sénusclat (20 décembre 1988) loi de protection des personnes qui se prêtent aux recherches biomédicales.

Rq : Effet placebo[Q] peut atteindre 40-50 %[Q] ds certaines patho, inconstant[Q] (variable entre individus : subjectivité du patient[Q]), + imp[Q] si sur prescription sur ordonnance[Q] nécessaire ou si prix élevé[Q]

***Source** : Fiches Rev Prat, Rev Prat 2000, MédiFac, QCM Intest*

Essais cliniques Q367

Principes méthodologiques

- ***Etapes de développement d'une nouvelle molécule***

Etape préclinique : phase d'expérimentation en laboratoire in vitro et in vivo chez l'animal

- **Obligatoire avant toute administration d'un produit à l'Homme**
- **Etudes portant sur les conditions de sécurité**
  - Etudes de toxicité aiguë, subaiguë et chronique (toxicité en administration réitérée)
  - Etudes de la reproduction, de mutagenèse ou de cancérogenèse
- **Etudes portant sur la pharmacologie**
  - Etudes pharmacodynamiques (effets pharmacologiques, relation dose effet)
  - Etudes pharmacocinétiques animales (absorption, diffusion, élimination)
- **Etudes galéniques et de stabilité**

Etape clinique[D] :

- **Phase I : Tolérance**
  - 1ière administrat° cz l'Homme : **volontaires sains**[Q+] (sauf pr anticancéreux / ttt du SIDA) permet d'évaluer
    - **Etude de tolérance** (dose max tolérée) : Débute par administration d'une dose initiale 100 fois inf à la dose maxi tolérée chez l'animal puis augmentation de dose progressive jusqu'à dose maxi tolérée.
    - **Etude pharmacocinétique** (biodispo, voies du métabolisme)
  - Essai clinique dit « ouvert » : expérimentateur et patient connaisse la substance (s'oppose à aveugle)
  - Des **précautions** sont à prendre chez les femmes enceintes, parturiantes et allaitantes ainsi que chez les mineurs (restreindre les études au max ; ne faire que les indispensables : médoc de la grossesse, …)
- **Phase II : pharmacologie, efficacité/tolérance**
  - **Phase IIa** : Pharmacocinétique et pharmacodynamie chez des volontaires sains
  - **Phase IIb** : Administration du médicament en un petit groupe[Q] de malades volontaires afin d'évaluer
    - la posologie potentiellement efficace, rapport efficacité/tolérance, modalités d'administration
    - les effets indésirables les + fréquents
    - les relations effets concentrations circulantes
  - **Administrat°sur courtes périodes à des poso différentes, en général sans comparer à placebo/autre substance**

  => présomptions suffisantes sur efficacité et innocuité du ttt pr le comparer à d'autres thérapeutiques à gde échelle
- **Phase III : « essais thérapeutiques »**
  - **Population d'étude** : grand nombre de malades volontaires, le + svt étude multicentrique
  - **Objectif**
    - Démontrer l'efficacité du ttt ds une patho donnée et la comparer au produit de référence au sein d'une population de malades.
    - Mise en évidence des effets secondaires, les interactions médicamenteuses les + fréquentes
  - **Concerne**: soit nouvelles thérapeutiques, soit thérapeutiques ayant déjà AMM mais pr une autre indication
  - **3 principes de :**
    - - **Comparaison**[Q++]: l'évaluation du nouveau produit nécessite un cadre de comparaison[Q] (groupe témoin[Q], ttt de référence[Q] ou placebo[Q])
    - - **Signification** *:* la différence observée peut-elle résulter des seules fluctuations d'échantillonnage ou au contraire est bien réelle ? => test statistique
    - - **Causalité** : la différence est-elle imputable au traitement ? => nécessite 2 groupes comparables à tous les égards => tirage au sort[Q] (=randomisation) de l'attribution des traitements + procédures aveugles[Q++]
  - **Avis de la commission d'AMM sollicité**
- **Phase IV : après commercialisation (après AMM[Q])**
  - Comporte des études d'efficacité et de tolérance dans les conditions usuelles de prescription
  - Cherche à déceler des effets secondaires rares résultants de l'utilisation des médicaments après AMM[Q] (qui ne peuvent pas être décelés dans les études limitées de phase III) : objet de la pharmacovigilance[Q]
  - Permet de mieux évaluer l'intérêt thérapeutique du nouveau médicament ou sa place dans l'arsenal thérapeutique (stratégie thérapeutique et de pharmacoéconomie)
  - Par contre si un **essai post-AMM** a pour objectif d'étudier une **nouveau mode d'administration** / **nouvelle posologie ou association** => Cet essai ne devra pas être considéré comme un essai de phase IV mais comme l'essai d'un nouveau principe actif (essai de phase I)
  - Si essai pour nouvelle indication => essai de phase II ou III

- ***Principes généraux***
  - Consignés par écrit avant le début de l'essai au sein d'un **protocole**
  - Phase III +++

Problématique

- Etude de la littérature existante => état des connaissances actuelles :
- Existe-t-il des **questions non résolues** ?
- Peut-on formuler des **hypothèses** ?

Objectif

- **1 SEUL objectif principal** pour l'étude, formulé de façon **précise**
- ± objectifs secondaires, issus de la même étude, mais sans se substituer à l'objectif principal

Caractéristiques des sujets inclus

- **Critères d'inclusion et d'exclusion** qui doivent s'appliquer de la même façon aux 2 groupes (« traitement » et « contrôle ») pr permettre des comparaisons
- Tout sujet **AVANT**[Q] randomisation doit pouvoir recevoir l'un ou l'autre des ttt[Q] (**clause d'ambivalence**)[Q]

Type d'étude

- **Essais contrôlés**[Q] (= **comparatifs**) : comparaison d'un groupe traité par la thérapeutique à évaluer (« groupe traité ») vs un groupe contrôle non traité ou traité par une autre ttt[iq] (« groupe contrôle » ou « groupe témoin[Q] »)
- **Nécessité d'une randomisation afin que les 2 groupes ne doivent différer que par leur thérapeutique**
  - **Définition**[D] : C'est le tirage au sort[Q] permettent l'affectation au hasard des patients dans l'un des groupes d'expérimentation prévues par l'étude.
  - **Justification**[D] :
    - Assurer la **comparabilité**[Q] initiale des 2 groupes permettant l'équilibre statistique nécessaire pour porter un **jugement de causalité** à la fin.
    - **Limite les biais de sélection** des patients dans les différents groupes
    - Assure la **validité de la loi de distribution** des proba utilisées dans les hypothèses du test.
  - **Conséquence** : les 2 groupes doivent faire la même taille. Pas d'écart important[D]
- **Pour conserver cette comparabilité au cours de l'étude => nécessité de l'étude en aveugle**[D]
  - **Définition**[D]: La nature du ttt prescrit n'est pas connu par le patient (simple aveugle[Q] = simple insu) ou par le médecin (double aveugle[Q] = double insu[Q]) => s'affranchi de la subjectivité du patient[Q] et du médecin[Q].
  - **Justifications**[D] :
    - Limite les biais liés à l'appréciation de l'**efficacité** du nv ttt (par le patient ou le médecin)
    - Limite les biais liés à l'évaluation de la **tolérance**
  - **Contrainte d'ordre pratique nécessaire à la réalisation du double aveugle**[D]:
    - **Présentation indiscernable**[Q] pour les 2 ttt[Q] : même forme galénique[Q] (aspect[Q]), même voies d'administration, mêmes posologies, mêmes gouts, mêmes rythme d'administration
    - Si impossible en pratique, recours à la technique du « **double placébo** » : soit les 2 ttt (ttt A : gélule rouge, ttt B = cp vert), on réalisera 2 placebos (cp vert et gélule rouge) ; un groupe recevra alors 1 gélule rouge A + 1 cp placebo vert, l'autre 1 cp vert B et 1 gélule placebo rouge)

Plan expérimental

- **Plan parallèle** : le + fréquent : Inclusion des patients dans les 2 groupes durant la même période et suivi des 2 groupes dans les mêmes conditions.
- **Plan d'essai croisé (= cross-over)**[D] : « **chaque patient est son propre témoin** » et reçoit successivement le médicament à évaluer et le médicament contrôle[Q] (ou du placebo[Q]) ds une séquence tirée au sort en respectant le double aveugle.
  - **Avantages**[D] : Permet un gain de **puissance** pr 1 même effectif dans la comparaison statistiq des 2 produits
    - **Ecarte la variabilité inter-individuelle**
    - **Diminue la taille** de l'échantillon car chaque sujet est utilisé 2 fois (on suppose qu'il existe une corrélation entre les réponses aux 2 ttt)
  - **Inconvénients**[D]
    - Utilisable uniquement dans patho chronique avec **stabilité** de l'état du patient dans le temps
    - S'assurer de l'absence de **rémanence** d'un ttt sur les 2 périodes => introduit un effet ordre d'administration ou effet periode[D]
    - Prolonge la **durée** de l'essai et expose au risque + important de données manquantes et de perdus de vus
- **Plan factoriels** :
  - **Teste simultanément l'effet de plusieurs thérapeutiques et de leur association** (ex : plan factoriel 2*2 = 4 groupes = ttt A seul + placebo B ; ttt B seul + placebo A ; ttt A + ttt B ; placebo A + placebo B)

- **Critère de jugement : mortalité, score de douleur, pourcentage de récidives…**
  - = indicateur sur lequel porte la conclusion de l'essai, doit découler de l'objectif principal
  - Critère **direct** (ex : survie, guérison) à préférer à critère **indirect** (modification d'une valeur bio…)

- **Analyse statistique**
  - Tests statistiques adaptés au type de critère de jugement pour déterminer si la différence observée entre les 2 groupes est due au hasard ou pas. (pour déterminer une différence statistique entre 2 pourcentage, le test du chi-2 est tout à fait adapté[D])
  - **Risque α = risque de 1[ière] espèce**
    - Fixé a priori et par convention **à 5 % ou 1 %**
    - Risque de conclure à tort à une différence entre les 2 groupes alors qu'elle est due au hasard : c'est le risque de conclure que le nv ttt est efficace alors qu'il ne l'est pas.
  - **Risque observé a postériori = p** => **le résultat est « statistiquement significatif » si p < α**
  - **Si pas de différence observée**
    - Soit pas de différence entre les ttt[Q] (même efficacité ?)
    - Soit essai pas assez puissant[Q] pour mettre une différence en évidence
      - **Puissance de l'essai** = 1 – β : c'est la capacité du test statistique à mettre en évidence une différence donnée lorsqu'elle existe vraiment[D]. Elle doit être supérieure à 80-90%. Elle va dépendre entre autre du nombre de sujet inclus dans l'étude.
      - **β = risque de 2[ième] espèce[Q]** : c'est le risque de conclure à l'absence de différence entre les 2 groupes alors qu'elle existe.

- **Nombre de sujets nécessaires**
  - **Effectif à inclure dépend[D]** :
    - **α[Q]** : risque de 1[ière] espèce
    - de la **puissance[Q]**
    - critère de **jugement[Q]** et sa **variabilité** dans la population
    - **de la taille de la différence que l'on souhaite mettre en évidence entre les 2 ttt[Q]**
  - **Il faudre d'autant + de sujets dans l'étude que :**
    - La taille de la différence à mettre en évidence est petite
    - Le risque de 1[ière] espèce est faible
    - La puissance est faible
    - La variabilité du critère de jugement est grande (ex : variabilité de la mesure de la cholestérolémie ds la population générale)
  - Conditionne faisabilité de l'essai et besoins logistiques
  - Actuellement, différence à mettre en évidence de + en + faibles => nb de sujets à inclure de + en + importants => intérêt des études multicentriques

- **Que faire des perdus de vues, des sujets sortis d'étude pour intolérance dans l'analyse statistique [D] :**
  - **Ces dossiers doivent être inclus dans l'analyse, on réalise une « analyse en intention de traiter » [D] :** c'est le seul moyen d'assurer une comparaison non biaisée des résultats et d'affirmer que la différence observée peut être attribuer au seul effet du ttt.
  - **En ce qui concerne l'analyse de l'efficacité, on se place dans l'hypothèse du biais maximal.[D]**
    - On considère comme **échec au ttt** les perdus de vus sous ttt étudié et comme **succés** les perdus de vus sous placébo. On se place alors ds l'hypothèse la + défavorable. Si la conclusion de l'essai montre qd même une différence significative, on peut conclure raisonnable à l'efficacité du ttt.
    - Ne pas en tenir compte diminue la puissance de l'étude [D].
  - **En ce qui concerne l'étude de la tolérance :** Tous les effets secondaires seront décrits et surtt ceux qui ont conduit à l'arrêt du ttt [D].

- **Que faire des patients inclus dans l'étude hors des critères d'inclusion[D]**
  - Il faut les **conserver dans l'analyse statistique** car les négliger **remettrait en cause la comparabilité des 2 groupes** et donc la **validité** des résultats.

Aspect réglementaires et éthiques de l'évaluation des thérapeutiques

- ***Loi Huriet-Sérusclat*** (20 déc 1988 modifiée, art 209-1 à 209-23 du Code de Santé pub, inscrite au code pénal)

Champ d'application

- **Recherche biomédicale** : « tous les essais ou expérimentations (médicaments, prothèses, équipement, méthode diagnostique, cosmétologie) **pratiqués sur l'être humain** (c'est-à-dire pouvant porter atteinte à une personne) **en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales** »

Essais avec bénéfice et sans bénéfice direct

- « **Avec bénéfice individuel direct** » (aBID) si entraîne un bénéfice immédiat pour une partie au moins des personnes incluses dans l'essai => pas d'indemnisation[Q].
- « **Sans bénéfice individuel direct**[Q] » (sBID) : aucun des participants ne peut en bénéficier immédiatement, réglementation particulière (type de recherche, autorisation du lieu de recherche, inscription des volontaires à un fichier national et indemnisation[Q] des volontaires dans une limite d'un plafond fixé annuellement par la loi[Q])
- **Ces 2 catégories de recherche ne se distinguent pas par le fait que les personnes qui s'y prêtent sont des volontaires sains ou des malades.** En effet, un bénéfice individuel direct peut être espéré par un volontaire sain qui se prête à l'essai d'un nouveau vaccin. A l'inverse, un essai d'un médicament chez un IRC en hémodialyse pr évaluer la cinétique de ce médicament ne s'accompagnera pas de bénéfice individuel direct chez ce patient si le médicament en question est supposé traiter une pathologie dont il ne souffre pas

Acteurs de la recherche et leurs obligations

- **Le volontaire**
  - Une recherche biomédicale ne peut être menée que si le volontaire a donné son consentement libre, éclairé et exprès qui doit être systématique avant toute inclusion :
    - « **libre** »[D] il peut refuser de participer à la recherche sans que ce refus ait de cq dommageables pour lui
    - « **éclairé** »[D] il reçoit une information **claire loyale et intelligible**[D]préalable détaillée dans un docu écrit
      - ⇨ Objectif de la recherche, méthodologie, contrainte et risques prévisibles, durée de l'étude
      - ⇨ Informations disponibles sur les substances étudiées
      - ⇨ Avis favorable du CCPPRB
    - « **exprès** »[D] il est exprimé de façon détaillée, et adaptée à chaque type de protocole.
    - Et « **écrit**[Q] » (une information seulement orale n'a pas de valeur[Q])
  - **NB**
    - En cas de mineur, demande auprès d'un parent/tuteur légal[D]
    - le sujet peut se retirer de la recherche à tout moment sans se justifier,
    - le secret médical est toujours respecté
    - Toute personne se prêtant à la recherche biomédicale doit être couverte par un régime de sécurité sociale (CMU maintenant…)
- **Le promoteur**
  - Personne physique ou morale qui prend l'initiative de la recherche, organise, finance et exploite la recherche
  - Les résultats de la recherche lui appartiennent, mais il a l'obligation de communiquer ces résultats à l'autorité sanitaire. Cette dernière est informée du début de la recherche, des événements graves signalés par l'investigateur et des résultats ;
  - il exerce avec l'investigateur certaines responsabilités civiles et pénales ;
  - Il doit souscrire une assurance[Q] qui permet d'une part de fournir une indemnisation ou un ttt adéquat aux personnes participantes en cas de dommage dû à l'essai et, d'autre part, d'assurer à l'investigateur une protection juridique et financière, sauf pour les cas de comportement délictueux et/ou de négligence ;
  - Il assure la gestion du stock des produits testés, fournit aux investigateurs ces produits[Q+], conditionnés et étiquetés de manière à respecter un éventuel essai en aveugle.
- **L'investigateur**
  - Dirige et surveille la réalisation de la recherche, obligatoirement médecin (ou chirurgien dentiste)
  - Investigateur-coordonateur soumet dossier au CCPPRB, recueille le consentement libre, éclairé et écrit du patient
  - Obligation par décret du 27 sept 1990 à utiliser les **Bonnes pratiques cliniques** ds le cadre des essais tttiq
  - L'investigateur et le promoteur sont liés par un contrat de recherche[Q] qui stipule que l'investigateur doit assurer la sécurité de la personne au cours de l'étude, garantir la qualité des données recueillies, s'assurer que la recherche a été confiée à des person)nels qualifiés dans des locaux qui doivent être agréés.
  - L'investigateur recueille le consentement des volontaires et assure leur information ;
  - Archive des dossiers pendant 10 ans

- **CCPPRB** (Comités consultatifs de protection de personnes qui se prêtent à la recherche biomédicale)
  - **Comités régionaux,** créés par la Loi Huriet mais compétence supra-régionale
  - **12 membres titulaires + 12 suppléants** choisis par le prefet de région sur une liste préétablie
    - 4 personnes dt au moins 3 médecins, ay[ant] une qualificat° et une expérience approfondie en matière de RB.
    - 1 médecin généraliste.
    - 2 pharmaciens dont l'un au moins exerce dans un établissement de soins.
    - 1 infirmière.
    - 1 personne qualifiée en raison de sa compétence à l'égard des questions d'éthique.
    - 1 personne qualifiée dans le domaine social.
    - 1 psychologue
    - 1 personne qualifiée en raison de sa compétence juridique.
  - **Objectifs** :
    - Validité scientifique du projet,
    - Qualité des moyens utilisés (locaux agréés, personnels),
    - Garantie du droit des personnes (mesures de sécurité, rapport bénéfice/risque, docu remis au volontaire)
    - Cohérence scientifique permettant d'envisager des résultats exploitables
    - Acceptabilité éthique
  - **Le CCPPRB est saisi avant le début de la recherche par l'investigateur :** Il rend une décision argumentée approuvant ou désapprouvant le projet.
    - **En cas d'approbation**, la recherche peut être effectuée après information des autorités de santé.
    - **En cas de désapprobat°**, un nvel avis peut être demandé au même CCPPRB après modif du protocole. A elle seule la désapprobation du CCPPRB n'interdit pas d'entreprendre la recherche.
    - **Dans tous les cas, l'avis est consultatif**. Les autorités de santé ont seules le pouvoir de suspendre une recherche. Ts les projets doivent être transmis à des autorités avant de commencer une recherche, qu'elle ait été approuvée ou désapprouvée par un CCPPRB.

- ***Traitement automatisé des données de la recherche :*** CNIL + Comité consultatif sur le ttt de l'information en matière de recherche dans le domaine de la santé (formulaire spécifique + copie du dossier soumis au CCPPRB + copie de l'avis du CCPPRB)

- ***Lois DMOS (Diverses mesures d'ordre social)*** sur les interdiction des avantages accordés aux professionnels de santé (Lois « anti-cadeau ») : rémunération des activités de recherche proportionnelle an nb d'observations demandées, conventions soumises à l'Ordre des médecins, Information du Conseil National de l'Ordre pour tte recherche / congrès / FMC

- ***Réglementation française relative au travail clandestin*** (on va se passer des détails là…c un peu hors sujet)

Bonnes pratiques cliniques

- ***An niveau français et européen***
  - Texte des Bonnes pratiques cliniques publié en 1987
  - **Obligations légale** de les utiliser dans le cadre des essais thérapeutiques (Décret du 27 sept 1990 Art R5118)
  - **Harmonisation européenne** : directive CEE 1er janvier 1992 (respect des Bonnes pratiques cliniques européennes, des principes éthiques d'Helsinki, consentement du patient, approbation d'un comité d'éthique, suivi standardisé…)
  - **Gestion des effets indésirables inattendus sans gravité et des effets indésirables graves**

- ***International Conference of harmonisation (GCP-ICH)***
  - **Objectif** = uniformisation mondiale des moyens techniques et règlementaires nécessaires pour l'enregistrement des médicaments
  - **ICH regroupe Etats-Unis, Japon et Europe** (> 90 % des essais cliniques)
  - **Depuis 19 janv 1997**, les GCP (Good Clinical Practice) – ICH st utilisés comme référentiel pr les essais clin.
  - **13 principes** ont été définis dans le détail : définitions des BPC et comparaison ICH BPC/EU BPC, constitution de comités d'éthique indépendants, requis du procole, rédaction du protocole et de ses amendements, documents essentiels, contenu de la brochure investigateur, responsabilité du promoteur et monitorage, responsabilité de l'investigateur, recueil du consentement, gestion des EIG, arrêt de l'essai, archivage des documents, assurance qualité / audits / inspection

Etapes à franchir de l'idée de recherche à la publication des résultats

1. Déterminer le domaine de la recherche
Si la recherche concerne des personnes, génère des données médicales et implique une modification de la prise en charge habituelle, on doit obtenir le consentement des personnes car on est dans le cadre de la loi Huriet (avec bénéfice individuel direct, aBID,ou sans bénéfice individuel direct, sBID).
Dans tous les cas, si la recherche nécessite un traitement informatisé, on doit obtenir le consentement des personnes, puis on doit saisir le Comité consultatif sur le traitement de l'information en matière de recherche dans le domaine de la santé, et la CNIL.

2. Concevoir et rédiger un protocole
II doit inclure les connaissances préalables sur le sujet, l'objectif de l'essai, les caractéristiques des sujets (critères d'inclusion et d'exclusion), le déroulement de l'étude et les modalités de suivi, les caractéristiques des traitements, l'estimation du nombre de sujets nécessaire, le critère d'évaluation principal, l'analyse statistique, la pharmacovigilance, la durée de l'étude, les points réglementaires, les besoins logistiques, la qualité et le rôle des différents intervenants.

3. Financement
Faire un calcul précis du budget prévisionnel de l'essai (y compris assurance et droit fixe payé à la DRASS).
Rechercher un promoteur public ou privé.

4. Détermination du lieu de la recherche
Elle est fonction du type de recherche (aBID ou sBID).

5. Le promoteur
Il rédige une lettre d'intention destinée aux autorités de santé.
Il fait une lettre au directeur et au pharmacien de l'hôpital pour les avertir de la recherche.
Il dépose le dossier au Comité consultatif sur le traitement de l'information en matière de recherche dans le domaine de la santé (avis rendu dans les I mois) et à la CNIL (avis rendu dans les 2 mois).

6. L'investigateur coordonnateur
Il dépose le dossier au CCPPRB (avis dans les 5 semaines).

7. Nécessité de trouver les patients ou les volontaires sains
Consultation (hospitalière ou privée).
Petites annonces ou Internet (peu pratiqué en France).
Associations de patients.
Co-investigateurs.

8. Trouver les co-investigateurs
Parmi les médecins hospitaliers, réseaux de médecins, CROs (Clinical Research Organisation), centres d'investigation clinique.

9. Rédaction des contrats avec promoteur, investigateur(s), coordonnateur

10. Gestion de données (Data management)

11. Assurance qualité: monitorage, inspections, audit

12. Analyse des données

13. Publication ou rédaction d'un rapport

***Source** : Fiches Rev Prat, Rev Prat 2000, MédiFac, QCM Intest, **4 Dossiers** d'annales corrigées par Hippocrate (1995 Nord, 1996 Nord et Sud, 1997 Sud) + **3 CCQCM** (1995, 1997, 2000 ; celui de 1995 est identique à celui de 2000)*